

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
15 mai 2003 (15.05.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/040105 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 231/14, A61P 35/00, A61K 31/455

(74) Mandataire : THOURET-LEMAITRE, Elisabeth;
Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/03765

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international :
4 novembre 2002 (04.11.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/14579 8 novembre 2001 (08.11.2001) FR

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), brevet
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : ALCADÉ,
Alain [FR/FR]; 10, avenue Lamartine, F-31100 Toulouse
(FR). ANNE-ARCHARD, Gilles [FR/FR]; 86, rue Ray-
mond Naves, F-31500 Toulouse (FR). GAVORY, Corinne
[FR/FR]; 12, Cami du Martelet, F-34560 Montbazin (FR).
MONNIER, Olivier [FR/FR]; 20, route de Poussan,
F-34560 Villeveyrac (FR).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: POLYMORPHOUS FORM OF RIMONABANT, PREPARATION METHOD AND PHARMACEUTICAL COMPOSI-
TIONS CONTAINING SAME

(54) Titre : FORME POLYMORPHE DU RIMONABANT, SON PROCÉDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS
PHARMACEUTIQUES EN CONTENANT

(57) Abstract: The invention concerns a novel crystalline polymorph of rimonabant, its preparation method and pharmaceutical
compositions containing said novel polymorph.

(57) Abrégé : La présente invention concerne un nouveau polymorphe cristalin du rimonabant, son mode de préparation et les
compositions pharmaceutiques contenant ce nouveau polymorphe.

WO 03/040105 A1

FORME POLYMORPHE DU RIMONABANT, SON PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES EN CONTENANT

5 La présente invention concerne un nouveau polymorphe du N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-3-pyrazole-carboxamide et un procédé pour sa préparation. Plus particulièrement, l'invention se rapporte à la préparation de ce polymorphe appelé forme II, ainsi qu'aux compositions pharmaceutiques le contenant.

10 Le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-3-pyrazole carboxamide dont la dénomination commune internationale est rimonabant est un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB₁, décrit pour la première fois dans le brevet européen EP 0 656 354. Le procédé revendiqué dans ce brevet permet la préparation du rimonabant sous forme cristalline que l'on appellera forme I. Il a maintenant été trouvé que le rimonabant peut exister sous différentes formes cristallines polymorphes qui diffèrent les unes des autres par leur stabilité, par leurs propriétés
15 physiques, par leurs caractéristiques spectrales et par leur procédé de préparation.

Ainsi la présente invention a pour objet une nouvelle forme polymorphe du rimonabant, nommée forme II, elle concerne également des procédés de préparation du rimonabant sous sa forme polymorphe II, ainsi que les compositions pharmaceutiques contenant ladite forme II.

20 Le brevet européen EP 0 656 354 ne fait aucune référence à l'existence de formes polymorphiques spécifiques du rimonabant. Dans ce brevet il est décrit que le composé est isolé selon les techniques conventionnelles ; plus précisément, selon les modes de réalisations exemplifiés, le produit est obtenu après cristallisation dans l'éther isopropylique ou par refroidissement d'un milieu contenant le produit dans du méthylcyclohexane.

25 On a maintenant trouvé qu'en utilisant des conditions particulières de cristallisation, on obtient une nouvelle forme cristalline stable appelée forme II.

La forme cristalline II du rimonabant a été caractérisée et comparée à la forme cristalline I précédemment décrite.

30 Les spectres infra-rouges (I.R.) des 2 formes cristallines de rimonabant ont été enregistrés sur des spectrophotomètres Perkin Elmer System 2000 FT-IR, entre 400 cm⁻¹ et 4000 cm⁻¹, avec une résolution de 4 cm⁻¹, dans une pastille de bromure de potassium, le composé testé étant à la concentration de 0,5 % en masse.

35 Ces spectres, sont caractérisés par les bandes d'absorptions reportées dans les tableaux 1 et 2 suivants.

TABLEAU 1 : Spectre I.R., Forme I

λ (cm-1)
3265.53
1667.78
901.57
761.61

TABLEAU 2 : Spectre I.R., Forme II

λ (cm-1)	λ (cm-1)
3311.30	1484.80
2787.23	986.57
1683.48	922.58
1526.55	781.02

Les spectres correspondants sont reproduits dans les figures 1 et 2.

On a enregistré les diffractogrammes de poudre des rayons X (RX) pour les formes cristallines I et II. Le profil de diffraction des rayons X de la poudre (angle de diffraction) a été établi avec un diffractomètre Siemens D500TT (thêta/thêta), type Bragg-Brentano ; source $\text{CuK}\alpha_1$, $\lambda = 1,5406\text{\AA}$; domaine de balayage 2° à 40° à 1° par minute en 2 thêta de Bragg.

Les raies caractéristiques des diffractogrammes des 2 composés sont reportées dans les tableaux suivants :

TABLEAU 3 : Rayons X sur poudre, Forme I

Pic	Angle
Angstrom	2-Theta°
d=9,65570	9,151
d=7,58833	11,652
d=7,17682	12,323
d=5,51204	16,067
d=5,38190	16,458
d=5,25349	16,863
d=4,82130	18,387
d=4,56563	19,426
d=4,28517	20,712

TABLEAU 3 : Rayons X sur poudre, Forme I (suite)

Pic	Angle
Angstrom	2-Theta°
d=4,16860	21,297
d=3,87660	22,922
d=3,27222	27,231

TABLEAU 4 : Rayon X sur poudre, Forme II

Pic	Angle
Angstrom	2-Theta°
d=17,41664	5,070
d=8,70963	10,148
d=8,19062	10,793
d=5,82785	15,191
d=4,63425	19,136
d=3,49212	25,486

Les diffractogrammes correspondants sont reproduits dans les figures 3 et 4.

Le rimonabant forme cristalline II est également caractérisé par sa structure cristalline pour laquelle les paramètres de maille ont été déterminés par diffraction des rayons X sur monocristal.

TABLEAU 5 : Paramètre de maille, Forme II

Formule moléculaire	Cl ₃ N ₄ O C ₂₂ H ₂₁
Poids moléculaire	463.78
Structure de la maille	monoclinique
Groupe d'espace	P 21/c
Eléments de symétrie	'x, y, z'
	'-x, y+1/2, -z+1/2'
	'-x, -y, -z'
	'x, -y-1/2, z-1/2'
Paramètre de maille a	17.4670(7)Å
Paramètre de maille b	9.2820(9)Å
Paramètre de maille c	13.9450(14)Å
Paramètre de maille α	90.00°

TABLEAU 5 : Paramètre de maille, Forme II (suite)

Paramètre de maille β	91.994(5)°
Paramètre de maille γ	90.00°
Volume de maille	2259.5(3)Å ³
Nombre de molécules par maille : Z	4

5

A partir du monocristal de rimonabant forme II, on a obtenu un diffractogramme de poudre simulé (diffractogramme théorique) que l'on a comparé à celui obtenu expérimentalement. La figure 5 montre la comparaison des diffractogrammes obtenus.

10

La très grande similitude observée indique que la structure contenue dans la poudre correspond à celle déterminée dans le monocristal et que cette structure est unique, c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'autre forme polymorphe mélangée à la forme II du rimonabant.

15

L'analyse enthalpique différentielle des 2 formes cristallines a été réalisée dans les mêmes conditions sur un appareil d'analyse enthalpique différentielle MDSC 2920, commercialisé par TA Instruments SARL (PARIS) ; on opère sous atmosphère d'azote, la température initiale est de 30°C, elle augmente à une vitesse de 10°C/min.

Pour chaque composé, on mesure le pic de fusion et la différence d'enthalpie de la substance (ΔH) avant et après la fusion, en Joule par gramme de matière.

20

La forme I présente un pic de fusion à $156 \pm 2^\circ\text{C}$ avec $\Delta H = 65 \pm 2 \text{ J/g}$.

La forme II présente un pic de fusion à $157 \pm 2^\circ\text{C}$ avec $\Delta H = 66 \pm 2 \text{ J/g}$.

Ainsi la présente invention est relative au polymorphe cristallin du rimonabant (forme II) caractérisé par les bandes d'absorption du spectre infra rouge telles que décrites dans le tableau 2.

25

Ce polymorphe est également caractérisé par les raies caractéristiques du diffractogramme de rayons X sur poudre telles que décrites dans le tableau 4.

De plus, ce polymorphe cristallin est caractérisé par un pic de fusion à $157 \pm 2^\circ\text{C}$ avec $\Delta H = 66 \pm 2 \text{ J/g}$.

30

On a également mesuré la solubilité des 2 formes cristallines du rimonabant dans le même solvant. La méthode utilisée est décrite dans Measurement of Solubility in J.W. Mullin. Crystallization : 3 édition., Ipswich (GB) : Butterworth - Heinemann, 1993, p. 105.

35

Les mesures ont été effectuées pour chacune des formes cristallines, en solution dans le méthylcyclohexane à des températures variant de 10°C à 70°C. A l'équilibre, pour chaque température, la forme cristalline non dissoute est caractérisée par

spectrographie infrarouge en particulier par ses bandes principales. Les 2 essais effectués avec chacune des formes cristallines sont rapportées dans le tableau ci-après :

TABLEAU 6 : Solubilité

Température °C	Concentration en g/l	
	Forme I	Forme II
10,00	4,86	4,50
20,00	6,92	6,60
30,00	9,30	9,20
40,00	13,70	12,60
50,00	20,40	19,00
60,00	31,20	29,20
70,00	52,40	42,00

On constate que le rimonabant forme II est moins soluble à toutes les températures comprises entre 10°C et 70°C, ceci montre que le rimonabant forme II est thermodynamiquement plus stable que le rimonabant forme I.

Selon la présente invention, le procédé pour l'obtention de la forme cristalline II du rimonabant est caractérisé en ce que :

a) on dissout à chaud le rimonabant dans un solvant choisi parmi :

- le méthylcyclohexane pur ou contenant 1 à 10 % d'eau en volume,
- l'acétonitrile
- la 4-méthyl-2-pentanone,
- l'acétone,

ou un mélange de ces solvants ;

b) le cas échéant, on refroidit le milieu jusqu'à une température comprise entre 5°C et 25°C,

c) on filtre les cristaux formés à une température comprise entre 5°C et 25°C.

Selon un mode opératoire particulier, objet de la présente invention, à la fin de l'étape a), onensemence le milieu avec du rimonabant ayant la forme cristalline II.

Le rimonabant que l'on dissout à l'étape a) est le rimonabant sous forme cristalline I tel qu'obtenu selon le brevet EP 0 656 354 ou le rimonabant forme II ou un mélange des deux formes. On peut également préparer le rimonabant sous forme cristalline I directement à partir de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique, selon le procédé décrit dans EP 0 656 354 : l'acide est transformé en son chlorure d'acide par action du chlorure de thionyle, puis on fait agir la 1-aminopipéridine en présence de triéthylamine.

La présente invention présente plusieurs modes de réalisation particuliers.

Un procédé particulier est caractérisé en ce que :

5 a) on dissout le rimonabant à la concentration de 150 à 220 g/l, en chauffant à la température de reflux d'un solvant constitué de méthylcyclohexane contenant 1 à 10 % d'eau, puis, soit on effectue les étapes b), c) et d) ci-après, soit on effectue directement les étapes c) et d) ;

b) on refroidit le milieu à une température comprise entre 40°C et 50°C, puis on réchauffe le milieu à une température comprise entre 60°C et 75°C et on maintient pendant 2 heures ;

10 c) on abaisse la température avec une rampe de refroidissement de -15°C à -20°C par heure jusqu'à une température comprise entre 5°C et 20°C ;

d) on filtre les cristaux formés à une température comprise entre 5°C et 20°C.

Préférentiellement, ce procédé est caractérisé en ce que :

15 - à l'étape a) on dissout le composé à la concentration de 200 g/l dans un solvant constitué de méthylcyclohexane contenant 1 à 5 % d'eau, en chauffant à la température de reflux du solvant ;

- à l'étape b) on refroidit le milieu à 45°C en 30 minutes ; puis on réchauffe le milieu à 70°C \pm 2°C et on maintient la température pendant 2 heures ;

20 - à l'étape c) on abaisse la température avec une rampe de -15°C à -20°C par heure jusqu'à une température comprise entre 15°C et 20°C.

Selon une variante du procédé selon l'invention :

a) on dissout le rimonabant à la concentration de 50 à 250 g/l dans un solvant constitué de méthylcyclohexane pur ou contenant 1 à 10 % d'eau ;

25 b) on refroidit le milieu à une température comprise entre 65°C et 75°C et on laisse 2 heures à cette température ;

c) onensemence le milieu par ajout de 1 % à 5 % en poids de rimonabant, forme cristalline II ;

d) on abaisse la température avec une rampe de refroidissement de -15°C à -20°C par heure jusqu'à une température comprise entre 10°C et 20°C ;

30 e) on filtre les cristaux formés à une température comprise entre 10°C et 20°C.

De façon préférentielle, ce procédé est caractérisé en ce que :

- à l'étape a) le rimonabant est à la concentration de 120 à 150 g/l ;

- à l'étape b), on refroidit à 70°C ;

35 - à l'étape c), on amorce la cristallisation avec 2 % en poids du rimonabant sous forme cristalline II.

Selon un autre mode de préparation :

a) on dissout le rimonabant à la concentration de 200 à 250 g/l en chauffant à la température du solvant constitué soit de méthylcyclohexane, soit de méthylisobutylcétone, soit d'acétone, soit du mélange de ces solvants ;

5 b) on abaisse la température avec une rampe de refroidissement de -10°C à -20°C par heure jusqu'au commencement de la nucléation, éventuellement on maintient à la température de nucléation pendant 1 heure ;

c) on abaisse à nouveau la température avec une rampe de refroidissement de -10°C à -20°C par heure jusqu'à une température comprise entre 10°C et 20°C ;

d) on filtre les cristaux à une température comprise entre 10°C et 20°C.

10 Un autre mode de réalisation du procédé selon l'invention est caractérisé en ce que :

a) on dissout le rimonabant à la concentration 120 à 250 g/l en chauffant à la température de reflux du solvant qui est le méthylcyclohexane ;

b) on refroidit à une température comprise entre 80°C et 90°C ;

15 c) onensemence le milieu par ajout de 1 % à 5 % en poids de rimonabant sous forme cristalline II en suspension dans du méthylcyclohexane et on maintient la température pendant une heure entre 80°C et 90°C ;

d) on abaisse la température avec une rampe de refroidissement de -15°C à -20°C par heure jusqu'à une température comprise entre 10°C et 20°C ;

20 e) on filtre les cristaux formés à une température comprise entre 10°C et 20°C.

De façon préférentielle, ce procédé est caractérisé en ce que :

- à l'étape a), on dissout le rimonabant à la concentration 200 g/l dans le solvant ;

- à l'étape b), on refroidit à 85°C \pm 2°C ;

25 - à l'étape c) onensemence par 2 % en poids de rimonabant forme II, puis on maintient la température du milieu pendant une heure à 85°C \pm 2°C.

Un autre procédé d'obtention particulier selon l'invention est caractérisé en ce que :

a) on dissout le rimonabant à température ambiante dans l'acétonitrile, jusqu'à saturation ;

b) on laisse évaporer à température ambiante ;

30 c) on recueille les cristaux formés.

Selon un autre mode de réalisation, on peut utiliser un solvant peu polaire tel que le méthylcyclohexane pur et obtenir le rimonabant sous forme II en utilisant une amorce de rimonabant forme II pour la cristallisation.

Ce procédé de préparation du composé selon l'invention est caractérisé en ce que :

35 a) on chauffe le rimonabant à la concentration de 150 g/l à 300 g/l dans le méthylcyclohexane, à une température comprise entre 85°C et 95°C ;

b) on ensemence le milieu avec 1 % à 5 % en poids de rimonabant sous forme cristalline II et on maintient la température entre 85°C et 95°C pendant plusieurs heures jusqu'à disparition de la forme I ;

5 c) on abaisse la température avec une rampe de refroidissement de -10°C à -20°C par heure jusqu'à une température de 10°C à 20°C ;

d) on filtre les cristaux formés à une température comprise entre 10°C et 20°C.

Selon un mode de réalisation particulier, à l'étape a) on prépare le rimonabant à la concentration de 150g/l à 300g/l dans le méthylcyclohexane par traitement du chlorure de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique, par la 1-aminopipéridine dans un mélange de méthylcyclohexane et de tétrahydrofurane en présence de triéthylamine.

15 La forme cristalline II du rimonabant présente une stabilité supérieure à celle de la forme I précédemment décrite. De plus, la forme cristalline II du rimonabant peut être obtenue de manière univoque grâce au procédé de l'invention, ceci constitue un avantage pour la fabrication industrielle de la forme cristalline II du rimonabant.

Ainsi la forme cristalline II du rimonabant est particulièrement adaptée à la fabrication de compositions pharmaceutiques utiles pour le traitement de toutes les maladies dans lesquelles un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB₁ est indiqué.

20 Selon un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif le rimonabant sous forme cristalline II.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique ou locale, le principe actif, seul ou en association avec un autre principe actif, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprenant les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les pilules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les implants, les formes d'administration locale, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire.

35 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, le principe actif ou les principes actifs sont généralement formulés en unités de dosage. L'unité de dosage contient 0,5 à 300 mg, avantageusement de 5 à 60 mg, de préférence de 5 à

40 mg par unité de dosage, pour les administrations quotidiennes, une ou plusieurs fois par jour.

5 Bien que ces dosages soient des exemples de situations moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

10 Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés ou de gélules, on ajoute aux principes actifs, micronisés ou non, un mélange d'excipients pharmaceutiques qui peut être composé de diluants comme par exemple le lactose, le mannitol, la cellulose microcristalline, l'amidon, le phosphate dicalcique, de liants comme par exemple la polyvinylpyrrolidone, l'hydroxypropylméthylcellulose, des agents délitants comme la polyvinylpyrrolidone réticulée, la carboxyméthylcellulose réticulée, la croscarmellose de sodium, des agents d'écoulement comme la silice, le talc, 15 des lubrifiants comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le tribéhénate de glycérol, le stéarylfumarate de sodium.

Des agents mouillants ou tensioactifs tels que le laurylsulfate de sodium, le polysorbate 80, le poloxamer 188 peuvent être ajoutés à la formulation.

20 Les comprimés peuvent être réalisés par différentes techniques, compression directe, granulation sèche, granulation humide, fusion à chaud (hot-melt).

Les comprimés peuvent être nus ou dragéifiés (par du saccharose par exemple) ou enrobés avec divers polymères ou autres matières appropriés.

25 Les comprimés peuvent avoir une libération flash, retardée ou prolongée en réalisant des matrices polymériques ou en utilisant des polymères spécifiques au niveau du pelliculage.

Les gélules peuvent être molles ou dures, pelliculées ou non de manière à avoir une activité flash, prolongée ou retardée (par exemple par une forme entérique). Elles peuvent contenir non seulement une formulation solide formulée comme précédemment pour les comprimés mais aussi des liquides ou des semi-solides.

30 Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir peut contenir le principe actif ou les principes actifs conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

35 Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif ou les principes actifs en mélange avec des agents de dispersion ou des agents

mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone ou polyvidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents solubilisants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

Ainsi, pour préparer une solution aqueuse injectable par voie intraveineuse on peut utiliser un cosolvant, par exemple un alcool tel que l'éthanol ou un glycol tel que le polyéthylèneglycol ou le propylèneglycol, et un tensioactif hydrophile tel que le polysorbate 80 ou le poloxamer 188. Pour préparer une solution huileuse injectable par voie intramusculaire, on peut solubiliser le principe actif par un triglycéride ou un ester de glycérol.

Pour l'administration locale on peut utiliser des crèmes, des pommades, des gels, des collyres, des sprays.

Pour l'administration transdermique, on peut utiliser des patches sous forme multilaminée ou à réservoir dans lequel le principe actif est en solution alcoolique.

Pour une administration par inhalation on utilise un aérosol contenant par exemple du trioléate de sorbitane ou de l'acide oléique ainsi que du trichlorofluorométhane, du dichlorofluorométhane, du dichlorotétrafluoroéthane, des substituts des fréons ou tout autre gaz propulseur biologiquement compatible ; on peut également utiliser un système contenant le principe actif seul ou associé à un excipient, sous forme de poudre.

Le principe actif ou les principes actifs peuvent être également présentés sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple α -, β - ou γ - cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine ou méthyl- β -cyclodextrine.

Le principe actif ou les principes actifs peuvent être formulés également sous forme de microcapsules ou microsphères, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Parmi les formes à libération prolongée utiles dans le cas de traitements chroniques, on peut utiliser des implants. Ceux-ci peuvent être préparés sous forme de suspension huileuse ou sous forme de suspension de microsphères dans un milieu isotonique.

De façon préférentielle, le rimonabant sous forme cristalline II est administré par voie orale, en une prise unique par jour.

Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne aussi une méthode qui consiste à administrer une quantité thérapeutiquement efficace du rimonabant sous forme cristalline II.

EXEMPLE 1 : obtention de la forme II sans amorce dans le méthylcyclohexane à 1,64% d'eau.

On solubilise à température ambiante 40 g de N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide dans 80 ml de tétrahydrofurane et 240 ml de méthylcyclohexane. On entraîne le tétrahydrofurane par distillation à pression atmosphérique. On interrompt alors le chauffage et lorsque la température est de $80^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, on additionne 4 ml d'eau désionisée. Après refroidissement à $45^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ et maintien pendant au moins 30 minutes, le produit cristallise. On porte alors de nouveau le milieu hétérogène à $70^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ pour une durée d'au moins 2 heures. On termine la cristallisation de la forme II en refroidissant à $20^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$. On filtre les cristaux formés, lave au méthylcyclohexane et sèche sous vide à 75°C .

Dans cet essai, on a obtenu 38 g de forme II du rimonabant.

EXEMPLE 2 : obtention de la forme II dans le méthylcyclohexane à 1,42 % d'eau avec 2 % d'amorce de la forme II.

A 50 g de N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrrazole-3-carboxamide, on ajoute 350 ml de méthylcyclohexane et 5 ml d'eau désionisée. On porte le milieu réactionnel jusqu'au reflux puis on interrompt le chauffage. A $70^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$, on amorce la cristallisation par addition de 1 gramme de substance de forme II. On agite ainsi 2 heures à 70°C puis refroidit à $20^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$. On filtre les cristaux formés, lave au méthylcyclohexane et sèche sous vide à 75°C .

Dans cet essai, on a obtenu 47,6 g de forme II du rimonabant.

EXEMPLE 3 : obtention de la forme II dans la 4-méthyl-2-pentanone pure.

A 10 g de N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrrazole-3-carboxamide, on ajoute 50 ml de 4-méthyl-2-pentanone.

On chauffe le milieu réactionnel jusqu'au reflux afin d'obtenir l'homogénéisation puis on refroidit à $20^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$. Le produit attendu cristallise. On filtre les cristaux formés, lave avec le volume minimum nécessaire de 4-méthyl-2-pentanone et sèche sous vide à 60°C .

Dans cet essai, on a obtenu 4 g de forme II du rimonabant.

EXEMPLE 4 : obtention de la forme II dans un mélange 20 % 4-méthyl-2-pentanone et 80 % méthylcyclohexane

A 10 g de N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, on ajoute 10 ml de 4-méthyl-2-pentanone et 40 ml de méthylcyclohexane.

5 On porte le milieu réactionnel jusqu'au reflux afin d'obtenir l'homogénéisation. On interrompt le chauffage et observe alors vers 40°C la cristallisation du produit attendu puis laisse agiter à 20°C \pm 3°C. On filtre les cristaux formés, essore et sèche sous vide à 60°C.

Dans cet essai, on a obtenu 7,9 grammes de forme II du rimonabant.

10 EXEMPLE 5 : obtention de la forme II dans un mélange 60 % 4-méthyl-2-pentanone et 40 % de méthylcyclohexane

A 10 g de N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, on ajoute 30 ml de 4-méthyl-2-pentanone et 20 ml de méthylcyclohexane.

15 On porte le milieu réactionnel jusqu'au reflux, on obtient ainsi l'homogénéisation du milieu. On interrompt alors le chauffage puis refroidit à 20°C \pm 3°C. Le produit attendu cristallise. On filtre les cristaux formés, essore puis sèche sous vide à 60°C.

Dans cet essai, on a obtenu 4,8 g de forme II du rimonabant.

20 EXEMPLE 6 : obtention de la forme II dans un mélange 80 % 4-méthyl-2-pentanone et 20 % méthylcyclohexane.

A 10 g de N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, on ajoute 40 ml de méthyl-4-pentanone et 10 ml de méthylcyclohexane.

25 On obtient l'homogénéisation du milieu réactionnel au reflux du solvant. On interrompt alors le chauffage et laisse revenir le milieu à 20°C \pm 3°C. Le produit attendu cristallise. On filtre les cristaux formés, essore puis sèche sous vide à 60°C.

Dans cet essai, on a obtenu 4 g de forme II du rimonabant.

30 EXEMPLE 7 : obtention de la forme II avec 2 % d'amorce de la forme II à partir de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique, dans le méthylcyclohexane.

Sous atmosphère d'azote, à une suspension de 190,80 g d'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrrazole-3-carboxylique dans 940 ml de méthylcyclohexane, on ajoute après chauffage à 83°C \pm 3°C une solution de 72,2 g de chlorure de thionyle dans 60 ml de méthylcyclohexane.

35 On agite 2 heures à 83°C \pm 3°C puis on élève la température du milieu réactionnel en 1 heure jusqu'au reflux du méthylcyclohexane tout en éliminant l'excès du chlorure

de thionyle par distillation. On refroidit le milieu réactionnel à température ambiante et additionne une solution de 7 ml de triéthylamine dans 382 ml de tétrahydrofurane.

La solution obtenue est ajoutée en 15 minutes à $12^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ à un milieu composé de 50,08 g de triéthylamine, 55,10 g de 1-aminopipéridine et de 460 ml de méthylcyclohexane. On laisse remonter la température à $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ puis on lave successivement la phase organique à $70^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ par de l'eau désionisée et de l'acide acétique à 4 % dans l'eau. On termine les lavages de la phase organique à $70^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ par une solution de NaOH à 1,5 % puis par de l'eau désionisée et on entraîne le tétrahydrofurane et l'eau par distillation azéotropique à pression atmosphérique. On interrompt alors le chauffage et lorsque la température est de 85°C , on amorce la cristallisation du produit attendu par ajout de 4 g de substance de forme II. On agite ainsi 1 heure à $85^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ puis refroidit à $10^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ en 5 heures et maintient 2 heures à 10°C . On filtre les cristaux formés, lave au méthylcyclohexane, et sèche sous vide à 60°C .

Dans cet essai, on a obtenu 217 g de forme II du rimonabant.

REVENDICATIONS

1. Polymorphe cristallin de rimonabant (forme II) caractérisé par les bandes d'absorption du spectre infra rouge décrites ci-après :

λ (cm-1)	λ (cm-1)
3311.30	1484.80
2787.23	986.57
1683.48	922.58
1526.55	781.02

2. Polymorphe cristallin du rimonabant caractérisé par les raies du diffractogramme de rayons X sur poudre décrites ci-après :

Pic	Angle
Angstrom	2-Theta°
d=17,41664	5,070
d=8,70963	10,148
d=8,19062	10,793
d=5,82785	15,191
d=4,63425	19,136
d=3,49212	25,486

3. Polymorphe cristallin du rimonabant caractérisé par un pic de fusion à $157 \pm 2^\circ\text{C}$ avec $\Delta H = 66 \pm 2 \text{ J/g}$,
4. Procédé de préparation du composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que :
- a) on dissout à chaud le rimonabant dans un solvant choisi parmi :
- le méthylcyclohexane pur ou contenant 1 à 10 % d'eau en volume,
 - l'acétonitrile
 - la 4-méthyl-2-pentanone,
 - l'acétone,
- ou un mélange de ces solvants ;
- b) le cas échéant, on refroidit le milieu jusqu'à une température comprise entre 5°C et 25°C ,
- c) on filtre les cristaux formés à une température comprise entre 5°C et 25°C .
5. Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que, après l'étape a), onensemence le milieu avec du rimonabant, forme cristalline II.
6. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que :

- a) on dissout le rimonabant à la concentration de 150 à 220 g/l, en chauffant à la température de reflux d'un solvant constitué de méthylcyclohexane contenant 1 à 10 % d'eau, puis, soit on effectue les étapes b), c) et d) ci-après, soit on effectue directement les étapes c) et d) ;
- 5 b) on refroidit le milieu à une température comprise entre 40°C et 50°C, puis on réchauffe le milieu à une température comprise entre 60°C et 75°C et on maintient pendant 2 heures ;
- c) on abaisse la température avec une rampe de refroidissement de -15°C à -20°C par heure jusqu'à une température comprise entre 5°C et 20°C ;
- 10 d) on filtre les cristaux formés à une température comprise entre 5°C et 20°C.
7. Procédé selon la revendication 6 caractérisé en ce que :
- à l'étape a) on dissout le composé à la concentration de 200 g/l dans un solvant constitué de méthylcyclohexane contenant 1 à 5 % d'eau, en chauffant à la température de reflux du solvant ;
- 15 - à l'étape b) on refroidit le milieu à 45°C en 30 minutes ; puis on réchauffe le milieu à 70°C \pm 2°C et on maintient la température pendant 2 heures ;
- à l'étape c) on abaisse la température avec une rampe de -15°C à -20°C par heure jusqu'à une température comprise entre 15°C et 20°C.
8. Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que :
- 20 a) on dissout le rimonabant à la concentration de 50 à 250 g/l dans un solvant constitué de méthylcyclohexane pur ou contenant 1 à 10 % d'eau ;
- b) on refroidit le milieu à une température comprise entre 65°C et 75°C et on laisse 2 heures à cette température ;
- 25 c) onensemence le milieu par ajout de 1 % à 5 % en poids de rimonabant, forme cristalline II ;
- d) on abaisse la température avec une rampe de refroidissement de -15°C à -20°C par heure jusqu'à une température comprise entre 10°C et 20°C ;
- e) on filtre les cristaux formés à une température comprise entre 10°C et 20°C.
9. Procédé selon la revendication 8 caractérisé en ce que :
- 30 - à l'étape a) le rimonabant est à la concentration de 120 à 150 g/l ;
- à l'étape b), on refroidit à 70°C ;
- à l'étape c), on amorce la cristallisation avec 2 % en poids du rimonabant sous forme cristalline II.
10. Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que :
- 35

- a) on dissout le rimonabant à la concentration de 200 à 250 g/l en chauffant à la température du solvant constitué soit de méthylcyclohexane, soit de méthylisobutylcétone, soit d'acétone, soit du mélange de ces solvants ;
- 5 b) on abaisse la température avec une rampe de refroidissement de -10°C à -20°C par heure jusqu'au commencement de la nucléation, éventuellement on maintient à la température de nucléation pendant 1 heure ;
- c) on abaisse à nouveau la température avec une rampe de refroidissement de -10°C à -20°C par heure jusqu'à une température comprise entre 10°C et 20°C ;
- d) on filtre les cristaux à une température comprise entre 10°C et 20°C.
- 10 11. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que :
- a) on dissout le rimonabant à la concentration 120 à 250 g/l en chauffant à la température de reflux du solvant qui est le méthylcyclohexane ;
- b) on refroidit à une température comprise entre 80°C et 90°C ;
- 15 c) onensemence le milieu par ajout de 1 % à 5 % en poids de rimonabant sous forme cristalline II en suspension dans du méthylcyclohexane et on maintient la température pendant une heure entre 80°C et 90°C ;
- d) on abaisse la température avec une rampe de refroidissement de -15°C à -20°C par heure jusqu'à une température comprise entre 10°C et 20°C ;
- e) on filtre les cristaux formés à une température comprise entre 10°C et 20°C.
- 20 12. Procédé selon la revendication 11 caractérisé en ce que :
- à l'étape a), on dissout le rimonabant à la concentration 200 g/l dans le solvant ;
- à l'étape b), on refroidit à 85°C \pm 2°C ;
- à l'étape c) onensemence par 2 % en poids de rimonabant forme II, puis on maintient la température du milieu pendant une heure à 85°C \pm 2°C.
- 25 13. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que :
- a) on dissout le rimonabant à température ambiante dans l'acétonitrile, jusqu'à saturation ;
- b) on laisse évaporer à température ambiante ;
- c) on recueille les cristaux formés.
- 30 14. Procédé de préparation du composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que :
- a) on chauffe le rimonabant à la concentration de 150 g/l à 300 g/l dans le méthylcyclohexane, à une température comprise entre 85°C et 95°C ;
- 35 b) onensemence le milieu avec 1 % à 5 % en poids de rimonabant sous forme cristalline II et on maintient la température entre 85°C et 95°C pendant plusieurs heures jusqu'à disparition de la forme I ;

c) on abaisse la température avec une rampe de refroidissement de -15°C à -20°C par heure jusqu'à une température comprise entre 10°C et 20°C ;

d) on filtre les cristaux formés à une température comprise entre 10°C et 20°C .

5 15. Procédé selon la revendication 14 caractérisé en ce qu'à l'étape a) on prépare le rimonabant à la concentration de 150g/l à 300g/l dans le méthylcyclohexane par traitement du chlorure de l'acide 5-(4-chlorophényle)-1-(2,4-dichlorophényle)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique dans le méthylcyclohexane par la 1-aminopipéridine dans un mélange de méthylcyclohexane et de tétrahydrofurane en présence de triéthylamine.

10 16. Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif, le polymorphe cristallin de rimonabant (forme II) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 en association avec au moins un excipient pharmaceutique.

15 17. Médicament caractérisé en ce qu'il est constitué d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.

15

20

25

30

35

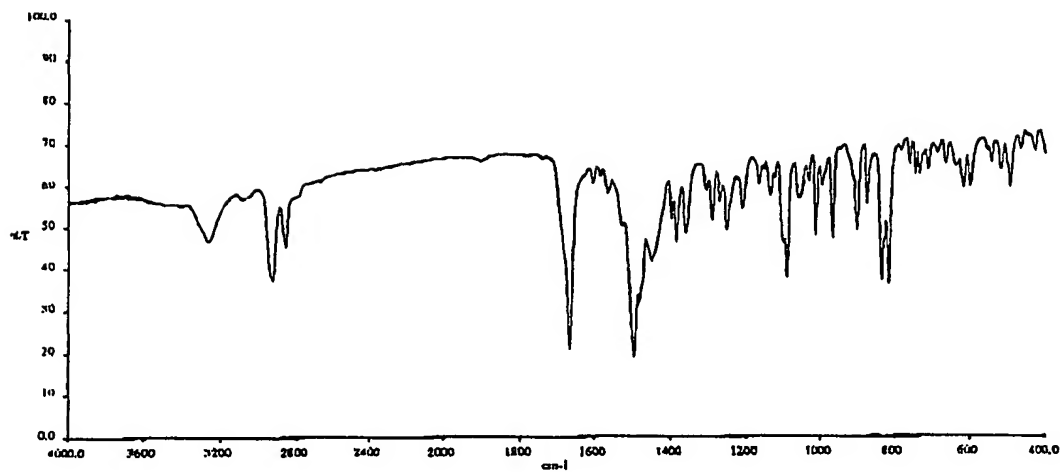
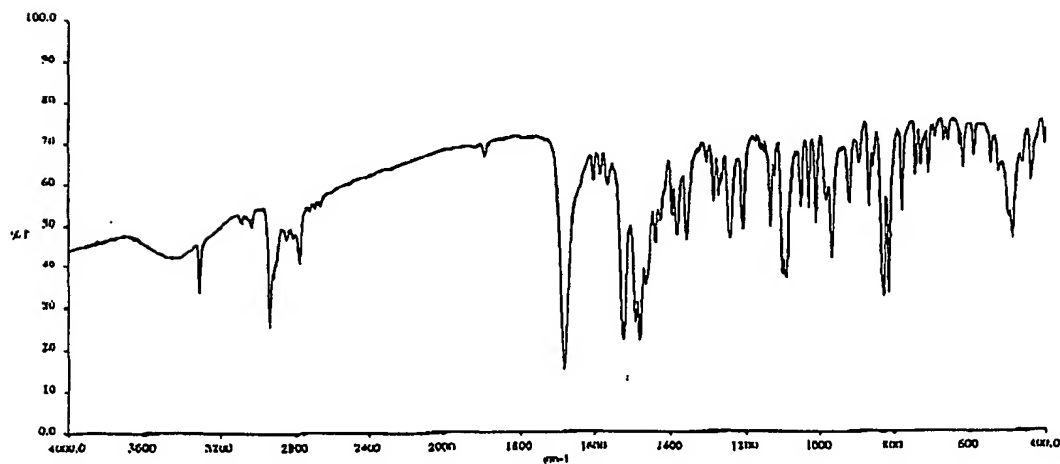
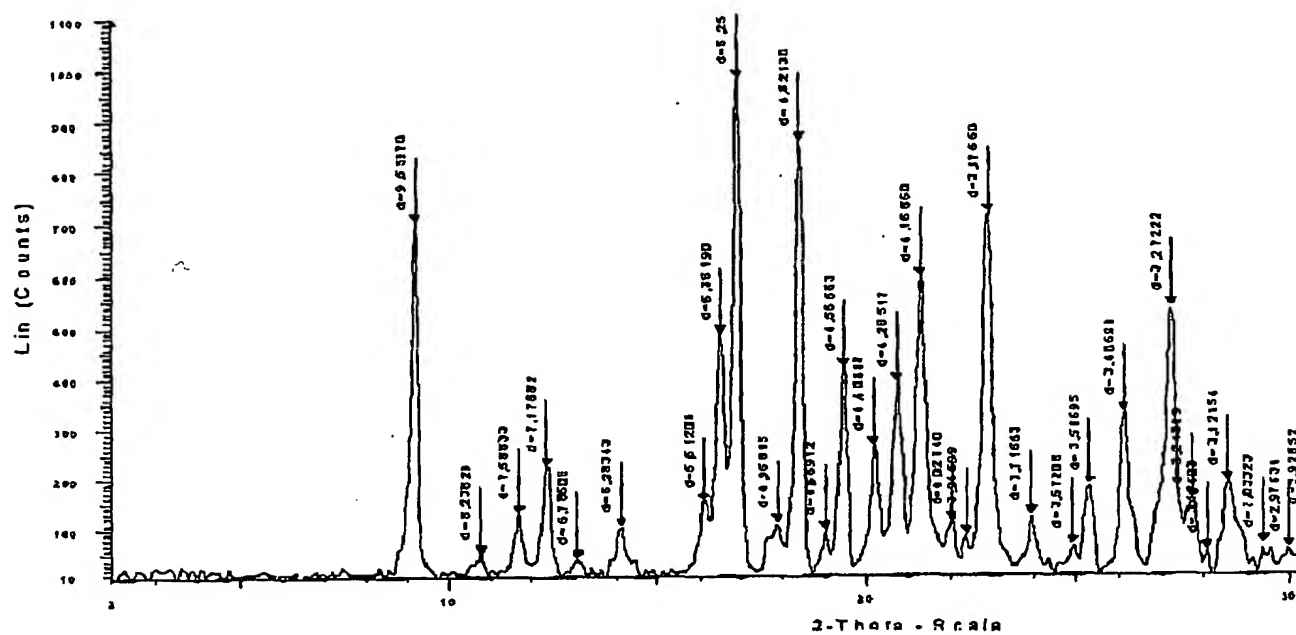
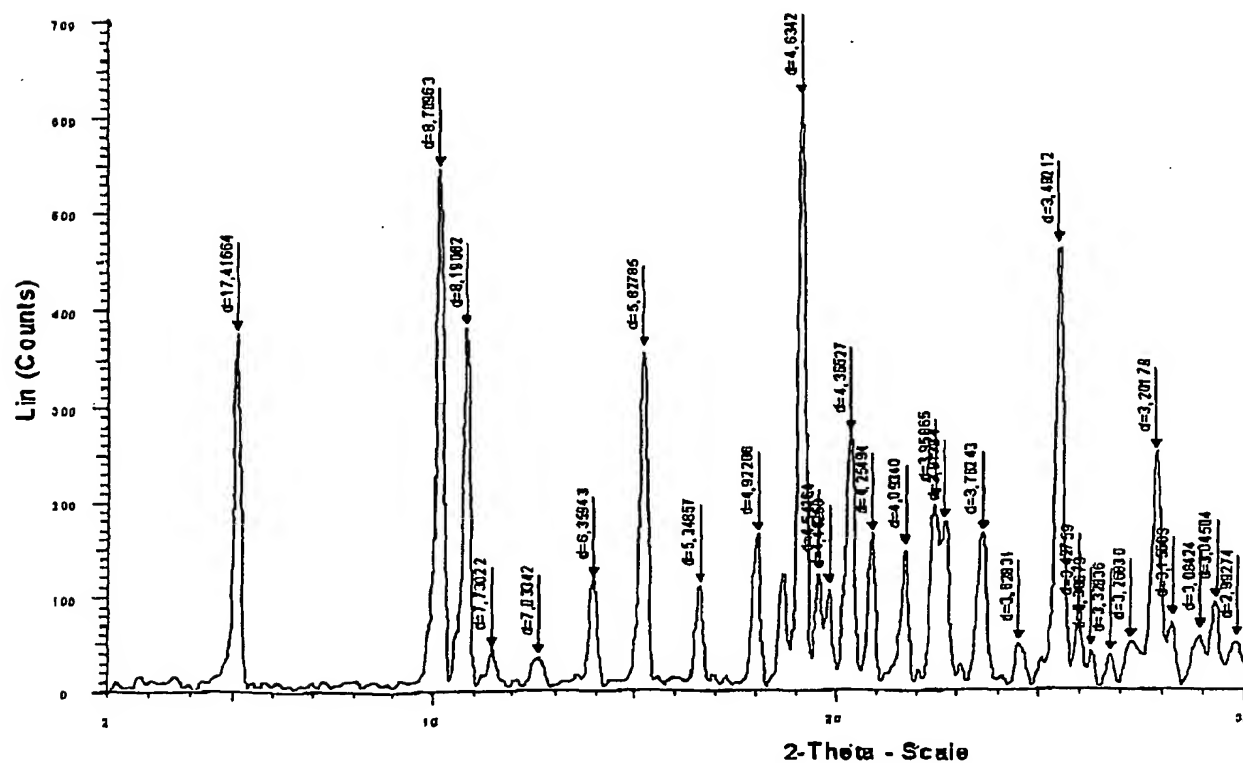
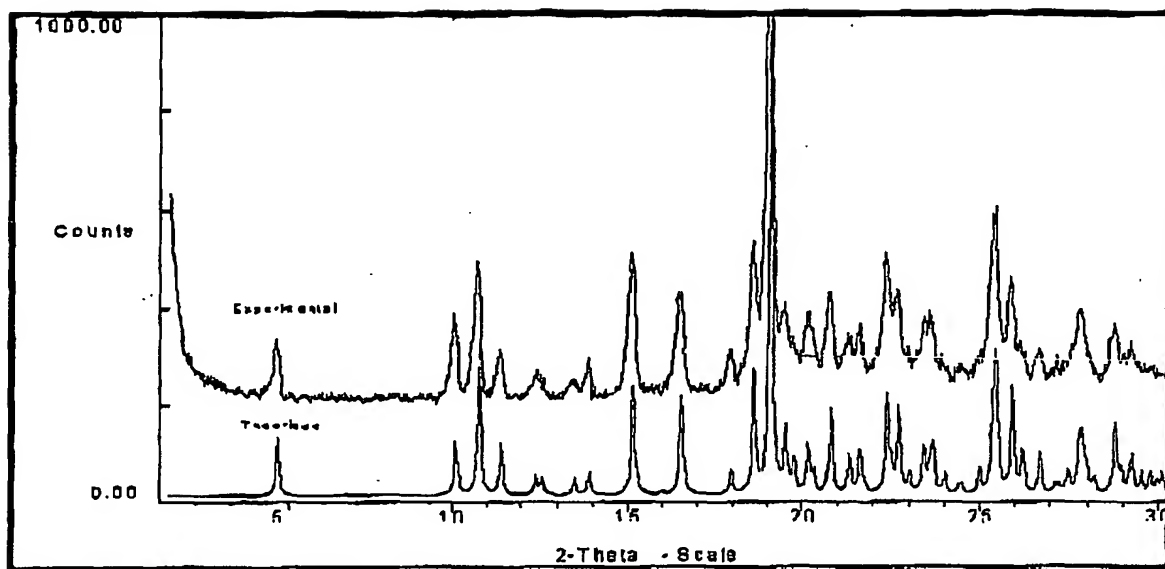
FIG. 1 : Spectre Infra Rouge**FIG. 2 : Spectre Infra Rouge**

FIG. 3 : Diffraction de rayons X sur poudre : Forme I**FIG. 4 : Diffraction de rayons X sur poudre : Forme II**

**FIG. 5**

**Comparaison entre le diffractogramme de rayons X sur poudre théorique
(simulé à partir du monocristal) et celui obtenu expérimentalement
(Expérimental en haut / théorique en bas)**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internatio application No

PCT/FR 02/03765

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D231/14 A61P35/00 A61K31/455

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 624 941 A (BARTH FRANCIS ET AL) 29 April 1997 (1997-04-29) examples 64,211	1-17
X	EP 0 656 354 A (SANOFI SA) 7 June 1995 (1995-06-07) cited in the application examples	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the International filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

14 February 2003

Date of mailing of the International search report

26/02/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

De Jong, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internatio	Application No
PCT/FR	02/03765

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5624941	A	29-04-1997	FR 2692575 A1	24-12-1993
			FR 2713224 A1	09-06-1995
			FR 2713225 A1	09-06-1995
			AT 149489 T	15-03-1997
			AU 4143893 A	06-01-1994
			BR 1100409 A3	13-10-1999
			BR 9302435 A	11-01-1994
			CA 2098944 A1	24-12-1993
			CZ 9301172 A3	16-03-1994
			DE 69308395 D1	10-04-1997
			DK 576357 T3	15-09-1997
			EP 0576357 A1	29-12-1993
			ES 2101258 T3	01-07-1997
			FI 932891 A	24-12-1993
			GR 3023535 T3	29-08-1997
			HU 64526 A2	28-01-1994
			IL 106099 A	15-07-1998
			JP 3238801 B2	17-12-2001
			JP 6073014 A	15-03-1994
			MX 9303664 A1	31-01-1994
			NO 932296 A	27-12-1993
			NZ 247961 A	28-08-1995
			RU 2119917 C1	10-10-1998
			SK 65493 A3	02-02-1994
			ZA 9304511 A	22-02-1994
			AT 154012 T	15-06-1997
			AU 685518 B2	22-01-1998
			AU 7899994 A	15-06-1995
			BR 1100984 A3	14-03-2000
			CA 2136893 A1	21-06-1995
			CN 1110968 A ,B	01-11-1995
			CZ 9403016 A3	14-06-1995
			DE 69403614 D1	10-07-1997
			DE 69403614 T2	22-01-1998
			DK 656354 T3	29-12-1997
			EP 0656354 A1	07-06-1995
			ES 2105575 T3	16-10-1997
			FI 945690 A	03-06-1995
			GR 3024470 T3	28-11-1997
			HK 1000599 A1	09-04-1998
			HU 71498 A2	28-11-1995
			IL 111719 A	28-10-1999
			JP 3137222 B2	19-02-2001
			JP 7309841 A	28-11-1995
			JP 2001026541 A	30-01-2001
			NO 944625 A	06-06-1995
			NZ 270025 A	26-09-1995
			PL 306067 A1	12-06-1995
			RU 2141479 C1	20-11-1999
			SG 68570 A1	20-06-2000
EP 0656354	A	07-06-1995	FR 2713224 A1	09-06-1995
			FR 2713225 A1	09-06-1995
			AT 154012 T	15-06-1997
			AU 685518 B2	22-01-1998
			AU 7899994 A	15-06-1995
			BR 1100984 A3	14-03-2000
			CA 2136893 A1	21-06-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internatio Application No
PCT/FR 02/03765

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0656354	A	CN 1110968 A ,B	01-11-1995
		CZ 9403016 A3	14-06-1995
		DE 69403614 D1	10-07-1997
		DE 69403614 T2	22-01-1998
		DK 656354 T3	29-12-1997
		EP 0656354 A1	07-06-1995
		ES 2105575 T3	16-10-1997
		FI 945690 A	03-06-1995
		GR 3024470 T3	28-11-1997
		HK 1000599 A1	09-04-1998
		HU 71498 A2	28-11-1995
		IL 111719 A	28-10-1999
		JP 3137222 B2	19-02-2001
		JP 7309841 A	28-11-1995
		JP 2001026541 A	30-01-2001
		NO 944625 A	06-06-1995
		NZ 270025 A	26-09-1995
		PL 306067 A1	12-06-1995
		RU 2141479 C1	20-11-1999
		SG 68570 A1	20-06-2000
		SI 656354 T1	31-10-1997
		US 5624941 A	29-04-1997
		ZA 9409342 A	09-10-1995

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande nationale No
PCT/FR 02/03765

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 C07D231/14 A61P35/00 A61K31/455		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07D A61K A61P		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 624 941 A (BARTH FRANCIS ET AL) 29 avril 1997 (1997-04-29) exemples 64,211	1-17
X	EP 0 656 354 A (SANOFI SA) 7 juin 1995 (1995-06-07) cité dans la demande exemples	1-17
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div> </div>		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>*E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>*L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>*O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>*P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>*X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>*Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>*Z* document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-weight: bold;">14 février 2003</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">26/02/2003</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-weight: bold;">De Jong, B</div>

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande nationale No
PCT/FR 02/03765

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5624941 A	29-04-1997	FR 2692575 A1	24-12-1993
		FR 2713224 A1	09-06-1995
		FR 2713225 A1	09-06-1995
		AT 149489 T	15-03-1997
		AU 4143893 A	06-01-1994
		BR 1100409 A3	13-10-1999
		BR 9302435 A	11-01-1994
		CA 2098944 A1	24-12-1993
		CZ 9301172 A3	16-03-1994
		DE 69308395 D1	10-04-1997
		DK 576357 T3	15-09-1997
		EP 0576357 A1	29-12-1993
		ES 2101258 T3	01-07-1997
		FI 932891 A	24-12-1993
		GR 3023535 T3	29-08-1997
		HU 64526 A2	28-01-1994
		IL 106099 A	15-07-1998
		JP 3238801 B2	17-12-2001
		JP 6073014 A	15-03-1994
		MX 9303664 A1	31-01-1994
		NO 932296 A	27-12-1993
		NZ 247961 A	28-08-1995
		RU 2119917 C1	10-10-1998
		SK 65493 A3	02-02-1994
		ZA 9304511 A	22-02-1994
		AT 154012 T	15-06-1997
		AU 685518 B2	22-01-1998
		AU 7899994 A	15-06-1995
		BR 1100984 A3	14-03-2000
		CA 2136893 A1	21-06-1995
		CN 1110968 A ,B	01-11-1995
		CZ 9403016 A3	14-06-1995
		DE 69403614 D1	10-07-1997
		DE 69403614 T2	22-01-1998
		DK 656354 T3	29-12-1997
		EP 0656354 A1	07-06-1995
		ES 2105575 T3	16-10-1997
		FI 945690 A	03-06-1995
		GR 3024470 T3	28-11-1997
		HK 1000599 A1	09-04-1998
		HU 71498 A2	28-11-1995
		IL 111719 A	28-10-1999
		JP 3137222 B2	19-02-2001
		JP 7309841 A	28-11-1995
		JP 2001026541 A	30-01-2001
		NO 944625 A	06-06-1995
		NZ 270025 A	26-09-1995
		PL 306067 A1	12-06-1995
		RU 2141479 C1	20-11-1999
		SG 68570 A1	20-06-2000
EP 0656354 A	07-06-1995	FR 2713224 A1	09-06-1995
		FR 2713225 A1	09-06-1995
		AT 154012 T	15-06-1997
		AU 685518 B2	22-01-1998
		AU 7899994 A	15-06-1995
		BR 1100984 A3	14-03-2000
		CA 2136893 A1	21-06-1995

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande nationale No
PCT/FR 02/03765

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0656354 A		CN 1110968 A ,B	01-11-1995
		CZ 9403016 A3	14-06-1995
		DE 69403614 D1	10-07-1997
		DE 69403614 T2	22-01-1998
		DK 656354 T3	29-12-1997
		EP 0656354 A1	07-06-1995
		ES 2105575 T3	16-10-1997
		FI 945690 A	03-06-1995
		GR 3024470 T3	28-11-1997
		HK 1000599 A1	09-04-1998
		HU 71498 A2	28-11-1995
		IL 111719 A	28-10-1999
		JP 3137222 B2	19-02-2001
		JP 7309841 A	28-11-1995
		JP 2001026541 A	30-01-2001
		NO 944625 A	06-06-1995
		NZ 270025 A	26-09-1995
		PL 306067 A1	12-06-1995
		RU 2141479 C1	20-11-1999
		SG 68570 A1	20-06-2000
		SI 656354 T1	31-10-1997
		US 5624941 A	29-04-1997
		ZA 9409342 A	09-10-1995